(11) Número de Publicação: **PT 1392441 E**

(51) Classificação Internacional:
B02C 17/16 (2007.10) ***B02C 17/24*** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.05.31**

(30) Prioridade(s): **2001.06.05 US 295965 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.03.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.23**
191/2008

(73) Titular(es):
ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED
MONKSLAND ATHLONE, COUNTY WESTMEATH **IE**

(72) Inventor(es):
ROBERT G. REED **US**
DAVID CZEKAI **US**

(74) Mandatário:
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **SISTEMA E MÉTODO PARA TRITURAÇÃO DE MATERIAIS**

(57) Resumo:

RESUMO

"SISTEMA E MÉTODO PARA TRITURAÇÃO DE MATERIAIS"

Um sistema para trituração de, pelo menos, um material, *e.g.*, um fármaco. O sistema inclui um aparelho de trituração e, pelo menos, um meio de trituração. O aparelho de trituração inclui uma câmara possuindo uma cabeça de trituração rotativa instalada. A cabeça de trituração é rodada no interior da câmara por um sistema de accionamento magnético.

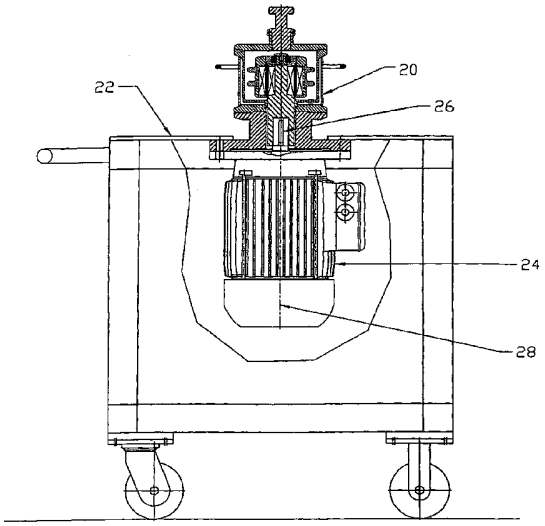


Fig. 1

DESCRIÇÃO

"SISTEMA E MÉTODO PARA TRITURAÇÃO DE MATERIAIS"

CAMPO

Esta invenção refere-se a trituração de materiais e, mais particularmente, a sistemas incluindo dispositivos de accionamento magnético para trituração de materiais e métodos de utilização dos mesmos.

ANTECEDENTES

No Título de Patente dos Estados Unidos Nº 5518187, atribuída ao mesmo requerente desta invenção e cuja divulgação é aqui incorporada a titulo de referência, divulga-se um método de preparação de partículas de um fármaco ou de um material de agente de diagnóstico. O método implica a trituração do material na presença de um meio de trituração, *e. g.*, partículas de uma resina polimérica ou cerâmica. O meio de trituração de resina polimérica pode possuir uma densidade de 0,8 a 3,0 g/cm.sup.3. e pode variar em tamanho de cerca de 0,1 a 3 mm. Para uma trituração fina, as partículas de meio de trituração possuem, de um modo preferido, um tamanho de 0,2 a 2 mm, de um modo mais preferido, 0,25 a 1 mm. Em alternativa, o meio de trituração pode compreender partículas compreendendo um núcleo possuindo um revestimento da resina polimérica que aí aderiu.

No Título de Patente dos Estados Unidos Nº 5862999, atribuída ao mesmo requerente desta invenção e cuja divulgação é aqui incorporada a titulo de referência, divulga-se um método de preparação de partículas submicrónicas de um agente terapêutico ou de diagnóstico que compreende a trituração do agente na presença de meios de trituração possuindo um tamanho médio de partícula menor do que cerca de 75 mícrones. Numa forma de realização preferida, o meio de trituração é uma resina polimérica. O método proporciona partículas extremamente finas, *e. g.*, de tamanho menor do que 100 nanómetros, isentos de contaminação inaceitável.

Os moinhos de agitação são conhecidos na literatura de patentes e estão comercialmente disponíveis para efectuarem a trituração de fármacos, medicamentos e semelhantes. Ver, por exemplo, o Título de Patente dos Estados Unidos Nº 4620673 (Canepa). Nos moinhos tradicionais de técnica anterior, um veio agitador é ligado, por determinados meios, a um motor. O veio agitador está ligado, num ponto, a uma cabeça de trituração e, noutro ponto, ao motor. De modo a impedir fugas do produto triturado na zona em que o veio motor se estende para dentro da câmara de mistura, são utilizados vedantes de determinados tipos, *e. g.*, vedantes com rebordo ou vedantes mecânicos. Como se sabe, os vedantes com rebordo possuem um tempo de vida bastante pequeno. Além disso, os vedantes mecânicos são um pouco imprevisíveis no que se refere a taxas de fuga e tempos de vida. Ainda além disso, os vedantes mecânicos necessitam de um lubrificante, que é, tipicamente, água purificada para aplicações farmacêuticas, aumentando, desse modo, a complexidade da estrutura e aumentando o risco de contaminação da preparação.

Misturadores e bombas ligados de um modo magnético estão disponíveis comercialmente para efectuarem a mistura ou bombagem de vários materiais. Exemplos de tais dispositivos são os oferecidos pela Magna-Safe International, Inc. de Woodbridge, New Jersey, com a marca registada MAGNASAFE.

A Patente U.S. Nº 4856717 divulga um aparelho de dispersão e trituração no qual um meio de trituração é introduzido num reservatório de trituração e um material é moído e disperso em líquido por interacção com o meio. O aparelho possui um rotor no interior do reservatório para levar e fazer circular o meio dentro do espaço entre uma superfície exterior do rotor e uma parede interior do reservatório para trituração e dispersão do material. O veio no aparelho roda por meio de uma correia e polia e, por este motivo, roda com uma taxa baixa de velocidade, que é imprópria para a produção de pequenas partículas para utilização no fabrico de fármacos e agentes imagiológicos de diagnóstico.

Embora os misturadores e bombas ligados de um modo magnético tenham sido utilizados anteriormente para operações de mistura, não foram utilizados ou construídos para a produção de dispersões pequenas de partículas, tais como as do tipo actualmente utilizado nos campos farmacêutico, imagiológico, electrónica e outros. Por este motivo, existe presentemente a necessidade de uma máquina de trituração de meio ligada de um modo magnético para a produção de dispersões de pequenas partículas em que uma câmara ou reservatório contendo o meio de trituração e o material a triturar é instalada(o) separadamente do e sem contacto com o meio de accionamento que proporciona a força de trituração. Além disso, existe a necessidade de uma máquina de trituração de meios ligada de um modo magnético para

a produção de dispersões de pequenas partículas em que uma câmara ou reservatório contendo o meio de trituração e o material a triturar possam ser removidos como um conjunto após processamento.

SUMÁRIO

De acordo com um 1° aspecto da presente invenção, proporciona-se um sistema para trituração de, pelo menos, um material, compreendendo o sistema: (a) um aparelho (20) de trituração e; (b) pelo menos um meio (10) de trituração para utilização com ele, compreendendo o aparelho (20): (i) uma câmara (40) de trituração, compreendendo a câmara (40) de trituração um reservatório oco para recepção do, pelo menos um, material e do, pelo menos um, meio (10) de trituração; (ii) um elemento de accionamento, incluindo o elemento de accionamento, pelo menos, um íman (48) de accionamento; e (iii) uma cabeça (42) de trituração, estando a cabeça (42) de trituração instalada no interior da câmara (40) de trituração, estando montada de um modo rotativo em relação a esta e incluindo, pelo menos, um íman (50) accionado, estando o, pelo menos um, íman (50) accionado ligado de um modo magnético ao, pelo menos um, íman (48) de accionamento, estando o elemento de accionamento configurado para ser rodado por uma fonte de energia; em que a rotação do elemento de accionamento efectua a concomitante rotação da cabeça (42) de trituração em relação à câmara (40) de trituração, cooperando a cabeça (42) de trituração com o, pelo menos um, meio (10) de trituração e com o, pelo menos um, material para efectuar a trituração do, pelo menos um, material no interior da câmara (40) de trituração, caracterizado por a câmara (40) de trituração estar montada de

um modo desmontável em relação ao elemento de accionamento, em que a câmara (40) de trituração e a cabeça (42) de trituração podem ser removidas como uma unidade do elemento de accionamento.

De um modo preferido, o sistema é tal que: (a) o elemento de accionamento compreende um veio (32) motor possuindo uma primeira parte de extremidade e um eixo longitudinal; (b) o, pelo menos um, íman (48) de accionamento está ligado ao veio (32) motor na primeira parte de extremidade; (c) a cabeça (42) de trituração possui um furo central no qual uma parte da câmara (40) de trituração está instalada mas ligeiramente espaçada dele; (d) o, pelo menos um, íman (50) accionado está instalado adjacente ao furo central, (e) o veio (32) motor está configurado para ser rodado em torno do eixo longitudinal por intermédio da fonte de energia, em que a rotação do veio (32) motor em torno do eixo longitudinal efectua a concomitante rotação da cabeça (42) de trituração em torno do eixo longitudinal.

De um modo preferido, a parte da câmara (40) de trituração compreende um fuso (62) possuindo uma parede (64) central. De um modo preferido, o sistema é tal que: (a) a primeira parte de extremidade do veio (32) motor está instalada no interior da parede (64) central; e (b) o, pelo menos um, íman (48) de accionamento está ligado de um modo magnético ao, pelo menos um, íman (50) accionado por meio do fuso (62).

De um modo preferido, a câmara (40) de trituração inclui uma cobertura (46) desmontável. De um modo preferido, o elemento de accionamento é um veio (32) que está verticalmente orientado e é rodado por um motor. De um modo preferido, a cabeça (42) de

trituração inclui, pelo menos, um elemento projectando-se para fora a partir dela para cooperar com o meio (10) de trituração e com o material para efectuar a trituração do, pelo menos um, material no interior da câmara (40) de trituração. De um modo preferido, a cabeça (42) de trituração compreende uma pluralidade de espigões (44) projectando-se para fora a partir dela. De um modo preferido, o sistema compreende, além disso, pelo menos, uma chumaceira (80) apoiando de um modo rotativo a cabeça (42) de trituração no interior da câmara (40) de trituração.

De um modo preferido, o, pelo menos um, íman (48) de accionamento é um íman de terras raras. De um modo preferido, o, pelo menos um, íman (50) accionado é um íman de terras raras. De um modo preferido, o meio (10) de trituração compreende uma pluralidade de pequenos corpos. De um modo preferido, os pequenos corpos possuem um diâmetro médio de, aproximadamente, 500 mícrones ou menos. De um modo preferido, o, pelo menos um, meio (10) de trituração compreende material polimérico. De um modo preferido, o material é um fármaco. De um modo preferido, o material é um agente imagiológico de diagnóstico.

Proporciona-se, de acordo com um 2° aspecto da presente invenção, um método para trituração de, pelo menos, um material, compreendendo: (a) proporcionar uma câmara (40) de trituração possuindo uma cabeça (42) de trituração instalada; (b) proporcionar, pelo menos, um material na câmara (40) de trituração; (c) proporcionar, pelo menos, um meio (10) de trituração na câmara (40) de trituração; (d) proporcionar um veio (32) configurados para ser rodado em torno de um eixo longitudinal por uma fonte de energia; e (e) ligar de um modo magnético o veio (32) à cabeça (42) de trituração para rodar a

cabeça (42) de trituração em torno do eixo na câmara (40) de trituração, em que a rotação do veio (32) em torno do eixo efectua a concomitante rotação da cabeça (42) de trituração para efectuar a trituração do, pelo menos um, material no interior da câmara (40) de trituração, caracterizado por a câmara (40) de trituração ser montada de um modo separável no veio (32) e em que o método compreende ainda a remoção da câmara (40) de trituração e da cabeça (42) de trituração como uma unidade do veio (32).

De um modo preferido, o, pelo menos um, meio (10) de trituração compreende uma pluralidade de pequenos corpos. De um modo preferido, a pluralidade de pequenos corpos possui um diâmetro médio de, aproximadamente, 500 mícrones ou menos. De um modo preferido, a pluralidade de pequenos corpos é formada por um material polimérico. De um modo preferido, o material é um fármaco. De um modo preferido, o material é um agente imagiológico de diagnóstico.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A invenção será descrita em associação com os desenhos seguintes nos quais números de referência semelhantes designam elementos semelhantes e em que:

A Fig. 1 é uma vista frontal, parcialmente em corte, mostrando um aparelho de trituração utilizando um sistema de accionamento magnético construído de acordo com uma forma de realização desta invenção; e

A Fig. 2 é uma vista em corte vertical ampliada de uma parte do aparelho mostrado na Fig. 1.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA FORMA DE REALIZAÇÃO PREFERIDA

Na Fig. 1 mostra-se um aparelho 20 de trituração móvel construído de acordo com esta invenção. Esse aparelho está configurado para ser utilizado com um meio 10 de trituração (ver a Fig. 2) com a forma de grânulos esféricos muito pequenos. Prefere-se que o meio de trituração possua um diâmetro médio de, entre 0,05 mm a 0,5 mm. As partículas do meio podem ser feitas de vários materiais, tais como aço inoxidável, silicato de zircónio, óxido de zircónio, vidro, plásticos, tais como polistireno reticulado, etc. Um material particularmente eficaz é o polistireno reticulado de 0,2 mm que proporciona uma quantidade de impurezas inferior comparada com a do vidro, cerâmica ou aço inoxidável. Na forma de realização mostrada aqui, na Fig. 2, as partículas 10 são mostradas com tamanho exagerado (não estão à escala). O tamanho e composição das dadas partículas, referidas anteriormente, são meramente exemplificativos. Deste modo, podem ser utilizados outros meios de trituração, tais como os divulgados nas duas patentes mencionadas anteriormente ou outros meios de trituração comercialmente disponíveis. O meio 10 e o aparelho 20 formam, conjuntamente, um sistema constituindo a matéria da invenção.

Fazendo referência agora à Fig. 1, pode ver-se que o aparelho 20 compreende basicamente um carrinho 22 rolante possuindo uma estrutura suportando um motor 24 de accionamento eléctrico. O motor de accionamento inclui um veio 26 de saída direccionado para cima e centrado num eixo 28 longitudinal

central. O veio 26 de saída do motor está configurado para ser recebido num furo 30 num veio 32 motor do tipo biela, cilíndrico, como mostrado mais particularmente na Fig. 2. O motor inclui uma flange 34 superior que está configurada para ser fixa, tal como por parafusos (não mostrados), a um adaptador 36 de flange de motor. O adaptador 36 de flange de motor está, ele próprio, montado por baixo de um painel 38 de topo do carrinho por meio de parafusos (não mostrados).

O adaptador 36 de flange de motor está configurado para apoiar uma câmara 40 de trituração. Os detalhes da câmara de trituração serão descritos posteriormente. Basta dizer que a câmara de trituração é um reservatório oco no qual o meio 10 de trituração é instalado. Também está instalada no interior da câmara 40 de trituração uma cabeça 42 de trituração. A cabeça 42 inclui uma pluralidade de espigões 44 projectando-se radialmente para fora a partir dela para efectuar a agitação dos grânulos e do produto a triturar. Nesta forma de realização, existem quarto pares de espigões 44.

A câmara de trituração inclui uma cobertura ou tampa 46 para vedar o seu interior do ambiente circundante.

De modo a ligar a saída rotativa do motor 24, proporcionada pelo seu veio 26 de saída, à cabeça 42 de agitação ou trituração, proporciona-se uma unidade de accionamento magnético, a descrever aqui a seguir. Essa unidade de accionamento compreende, basicamente, uma pluralidade (pelo menos um par), *e. g.*, 2, 4, etc., de ímanes 48 instalados em posições espaçadas de um modo equidistante em torno da periferia do veio 32 motor na sua extremidade distal (superior). Os ímanes 48 servem como os ímanes de “accionamento” para o sistema. Os

ímanes de accionamento estão configurados para serem ligados de um modo magnético a vários ímanes 50 “accionados”. Os ímanes 50 accionados são, de um modo preferido, em número igual aos ímanes de accionamento ou a um múltiplo (*e. g.*, 2 ímanes de accionamento e 4 ímanes accionados; 4 ímanes de accionamento e 8 ímanes accionados, etc.) e estão instalados no interior da cabeça 42 de trituração em localizações espaçadas de um modo equidistante em torno do eixo central longitudinal da cabeça de trituração e próximos dos ímanes 48 de accionamento (como será descrito aqui a seguir), de modo que estão ligados de um modo magnético uns aos outros. Consequentemente, a rotação dos ímanes 50 de accionamento em torno do eixo 28 longitudinal provoca a concomitante rotação da cabeça 42 de trituração em torno deste.

Os detalhes da câmara 40 de trituração serão descritos de seguida fazendo referência à Fig. 2. Como aí se pode ver, a câmara 40 de trituração compreende, basicamente, uma placa 52 base do tipo disco, planar, a partir da qual se projecta uma parede 54 circular cilíndrica exterior. Um elemento 56 em forma de taça está montado no bordo superior da parede 54 exterior circular e inclui uma parede 58 interior circular cilíndrica e uma parede 60 de fundo anular, planar. Um fuso 62 cilíndrico oco está na vertical a partir da parede de fundo. O fuso 62 é formado por uma parede 64 lateral circular cilíndrica e por uma parede 66 de topo planar. Um cubo 68 central projecta-se para cima a partir da parede 66 de topo centrado no eixo longitudinal. Como deve ser entendido do anterior, a superfície interior da parede 58 lateral, a superfície interior da parede 60 de fundo, a superfície exterior da parede 64 lateral do fuso 62 e a superfície 66 de topo do fuso formam o interior da câmara 40 de trituração do aparelho 20. O topo da câmara 40 de trituração está coberto pela tampa 46 que está fixa de um

modo separável à parte de flange do elemento 56. Um tampão 70 estende-se através de uma abertura com flange na tampa 46. O tampão 70 é desmontável da tampa 46 para possibilitar que o meio 10 de trituração e o produto a triturar sejam introduzidos na câmara 40 de mistura através da abertura 72.

A cabeça 42 de trituração compreende, basicamente, um elemento 76 em forma de chávena invertida possuindo uma parede 74 lateral exterior, a partir da qual os espigões 44 anteriormente mencionados se projectam. Em particular, existem quarto pares de espigões 44. Os espigões 44 de cada par estão dispostos numa fila vertical, uns por cima dos outros e os próprios pares estão dispostos em posições espaçadas de um modo equidistante, *e. g.*, 90°, em torno da periferia da parede 74 lateral de cabeça de trituração. O elemento 76 central em forma de chávena invertida possui uma parede 78 interior. Os vários ímanes 50 estão interpostos no espaço entre a parede 78 interior e a parede 74 lateral de cabeça de trituração. A extremidade superior do elemento em forma de chávena invertida inclui uma passagem central na qual está instalado um conjunto de chumaceira, *e. g.*, um par de chumaceiras 80 de carboneto de silício. O conjunto 80 de chumaceira monta-se na cabeça 42 de trituração no fuso 62, com a superfície exterior do fuso estando ligeiramente espaçada da superfície exterior da parede 78 interior de cabeça de trituração.

A extremidade distal (superior) do veio 32 motor, que é a parte com os ímanes 48, está disposta no interior oco ou cavidade do fuso 62 de modo a que os ímanes 48 de accionamento fiquem dispostos imediatamente adjacentes aos ímanes 50 accionados com a parede 64 fina do fuso e a parede 76 fina da cabeça de agitação dispostas entre eles. Isto liga de um modo

magnético os ímanes de accionamento e accionados uns aos outros. Um pequeno espaço de ar, *e. g.*, 1-5 mm, separa estas duas paredes (*i. e.*, a parede exterior do fuso e a parede interior da cabeça de trituração) uma da outra.

Como deve ser entendido do anterior, a rotação do veio 26 de saída de motor provoca a concomitante rotação do veio 32 motor, rodando, desse modo, os ímanes 48 com uma taxa elevada de velocidade, *e. g.*, 2000 a 3000 rpm, em torno do eixo 28 longitudinal central. Visto que os ímanes 50 "accionados" estão dispostos adjacentes na proximidade dos ímanes de accionamento, a rotação do íman de accionamento provoca a concomitante rotação dos ímanes accionados em torno desse eixo, rodando, desse modo, a cabeça 42 de trituração em torno desse eixo aquela velocidade. Deste modo, a cabeça de trituração roda à velocidade do motor em torno do fuso 62 suportado pelo conjunto 80 de chumaceira enquanto a câmara 40 de trituração permanece estacionária. A rotação da cabeça de trituração e dos seus espigões, em torno do eixo 28 central no interior da câmara de trituração estacionária, tritura o produto até ao tamanho desejado. Isto é obtido por intermédio de dois factores, nomeadamente, impacto e cisalhamento. No que diz respeito ao impacto, a rotação dos espigões provoca turbulência nos grânulos 10 de meio de trituração, de modo a que os vários grânulos do meio colidem uns com os outros, estando algumas partículas de produto entre os grânulos em colisão ou sendo atingidas por tais grânulos. Em todo o caso, o impacto provoca a trituração dessas partículas, reduzindo, desse modo, o tamanho de partícula. Além do impacto, a rotação da cabeça 42 de trituração obriga os grânulos do meio 10 de trituração a rolarem ao longo das superfícies interiores da câmara 40 e uns em relação aos outros. Isto cria o

cisalhamento, que actua nas partículas de produto disperso para, também, reduzir o tamanho dessas partículas.

De acordo com uma forma de realização preferida desta invenção, o espaço exterior do fuso e do interior da cabeça 42 de trituração está algures na gama de uma razão de 6 para 1 de tamanho de espaço relativamente ao tamanho de grânulo de trituração. Por exemplo, se o meio de trituração for de 0,2 mm, o tamanho de espaço pode ser de 1,5 mm. Será entendido pelos especialistas na técnica que embora seja desejável um tamanho de espaço maior para resistência ao arrastamento, este é indesejável do ponto de vista de uma transmissão de momento de torção, visto que um maior espaçamento irá necessitar da utilização de ímanes maiores para obter uma quantidade desejada de momento de torção para rodar a cabeça de trituração.

De acordo com um aspecto preferido da invenção e em resultado da unidade de accionamento magnético, a câmara 40 de trituração, com a cabeça de trituração, pode ser removida, como uma unidade, do aparelho 20. Para esse fim proporciona-se uma pega 82 ligada à câmara 40 para possibilitar que a câmara seja levantada do adaptador 36 de flange de motor. Quando essa unidade é levantada, o adaptador 32 de veio motor sai da cavidade no fuso. Isto deixa o carrinho 22 do aparelho 20 preparado para receber outra câmara 40 de trituração com uma cabeça 42 de trituração para efectuar a trituração de algum outro produto, enquanto a câmara/cabeça de trituração que foi utilizada é levada para uma localização para retirar por filtração o produto triturado do meio, para utilização subsequente. O meio de trituração pode, depois, ser removido dessa câmara e a câmara limpa e, então, preparada para uma utilização seguinte.

Como deve ser entendido do anterior, a estrutura do sistema em questão evita a utilização de vedantes mecânicos ou vedantes em anel. Isto elimina o que é, tipicamente, um componente muito dispendioso do triturador de meio, no caso do primeiro e um componente de vida curta, no caso do último. A falta de um dispositivo de vedação na matéria da invenção resulta num aparelho que requer menos manutenção, menos tempo de inactividade e menores custos de manutenção. Além disso, o perigo de contaminação por água de vedação ou algum outro lubrificante é eliminado. Isto aumenta a qualidade do produto resultante. Outros benefícios do sistema objecto incluem a facilidade de limpeza, *e. g.*, a câmara de mistura e a cabeça de agitação, que são removidas como uma unidade, podem ser facilmente limpas num recipiente ou lavatório. Além disso, o pequeno tamanho de câmara de trituração possibilita que esta seja eficazmente utilizada para processamento por lotes, *e. g.*, a adição do produto e meio por intermédio de uma caixa de luvas ou cobertura de fluxo laminar. Além disso, o sistema, sendo "fechado", permite que o produto e meio sejam adicionados à câmara de trituração e depois autoclavados para criar um produto estéril. Em último lugar, o aparelho objecto possibilita que o processo de trituração por lotes seja realizado com um mínimo de peças de equipamento para simplificar o fabrico de pequenas quantidades de materiais de ensaios clínicos. Finalmente, o modo como os ímanes são montados em relação ao veio 32 motor de adaptador e à cabeça 42 de trituração mantém os ímanes afastados de um contacto com o produto a ser triturado.

Deve ser realçado, nesta conjuntura, que o sistema de trituração desta invenção pode incluir uma cabeça de trituração incluindo mais ou menos espigões de agitação e que são dispostos em configurações diferentes das discutidas anteriormente. Além

disso, a cabeça de trituração não necessita de utilizar quaisquer espigões, mas pode utilizar qualquer tipo de elemento para efectuar a agitação/cisalhamento do produto/meio instalados no interior da câmara de trituração. Deste modo, está contemplado que a cabeça de trituração possa compreender um elemento cilíndrico com paredes lisas sem quaisquer elementos projectando-se para fora a partir dele. Numa tal forma de realização a operação de trituração é efectuada principalmente, se não exclusivamente, por cisalhamento, enquanto na forma de realização discutida anteriormente a operação de trituração é efectuada por uma combinação de impacto e cisalhamento. Além disso, o tamanho e forma dos vários componentes, o número, tipo e orientação dos ímanes utilizados e a velocidade de rotação da cabeça de trituração podem ser modificados como desejado dependendo do produto a produzir e de outros factores. Por exemplo, o tamanho do espaço de ar entre o fuso e a cabeça de trituração pode ser diferente do descrito, dependendo do tamanho do meio/grânulos de trituração utilizados.

Também deve ser realçado que, embora a descrição anterior do aparelho de trituração tenha sido a de um triturador vertical, *e. g.*, um veio motor, veio rotativo verticalmente orientado, também podem ser utilizadas outras disposições. Deste modo, a presente invenção contempla, por exemplo, um triturador horizontal.

É também entendido que a presente invenção pode ser utilizada para produzir vários agentes terapêuticos ou de diagnóstico, colectivamente referidos como um “fármaco”. O fármaco está presente, tipicamente, numa forma essencialmente pura, é pobremente solúvel e é passível de ser disperso em, pelo menos um, meio líquido. Por “pobremente solúvel” entende-se que

o fármaco possui uma solubilidade no meio de dispersão líquido de menos do que cerca de 10 mg/mL e, de um modo preferido, de menos do que cerca de 1 mg/mL. Um agente terapêutico pode ser um medicamento, incluindo produtos tais como proteínas e péptidos e um agente de diagnóstico é, tipicamente, um agente de contraste, tal como um agente de contraste de raios X, ou qualquer outro tipo de material de diagnóstico. O fármaco existe como uma fase cristalina, discreta. A fase cristalina difere de uma fase não cristalina ou amorfa que resulta de técnicas de precipitação, tais como as descritas na Patente EP N° 275796. O termo "fármaco" utilizado aqui inclui, mas não se limita a, péptidos ou proteínas (e seus miméticos), antigénios, vacinas, hormonas, analgésicos, agentes anti-enxaqueca, agentes anticoagulantes, medicamentos direccionados para o tratamento de doenças e condições do sistema nervoso central, antagonistas de narcóticos, imunossupressores, agente utilizados no tratamento da SIDA, agentes quelantes, agentes antianginosos, agentes de quimioterapia, sedativos, antineoplásicos, prostaglandinas, agentes antidiuréticos e moléculas de DNA ou DNA/RNA para suporte de terapia génica.

Fármacos típicos incluem péptidos, proteínas ou hormonas (ou quaisquer miméticos ou análogos seus) incluindo, mas não se limitando a, insulina, calcitonina, proteína reguladora do gene de calcitonina, proteína natriurética atrial, betaseron, eritropoietina (EPO), interferões incluindo, mas não se limitando a, interferão α, 'O, e 'O, somatropina, somatotropina, somatostatina, factor de crescimento do tipo insulina (somatomedinas), hormona de libertação de hormona luteinizante (LHRH), factor VIII, interleucinas incluindo, mas não se limitando a, interleucina-2 e seus análogos ou antagonistas, incluindo, mas não se limitando a, seus IL-1ra,; agentes

hematológicos incluindo, mas não se limitando a, anticoagulantes incluindo, mas não se limitando a, heparina, hirudina e seus análogos, agentes hematopoiéticos incluindo, mas não se limitando a, factores de estimulação de colónias, hemostáticos, agentes trombolíticos incluindo, mas não se limitando a, activator do plasminogénio tecidular (TPA); agentes endócrinos incluindo, mas não se limitando a, agentes antidiabéticos, agentes antitiroidianos, agentes bloqueadores de beta adrenoceptores, hormonas de crescimento, hormona libertadora de hormona de crescimento (GHRH), hormonas sexuais incluindo, mas não se limitando a, estradiol, agentes tiroidianos, calcitonina paratireóide, bifosfonatos, agentes activo-uterinos incluindo, mas não se limitando a, oxitocina e seus análogos; agentes cardiovasculares incluindo, mas não se limitando a, agentes antiarrítmicos, agentes antianginosos incluindo, mas não se limitando a, nitroglicerina e seus análogos, agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores incluindo, mas não se limitando a, diltiazem, clonidina, nifedipina, verapamil, 5-mononitrato de isossorbido, nitratos orgânicos, agentes utilizados no tratamento de perturbações cardíacas e seus análogos, agentes inotrópicos cardíacos; agentes renais e geniturinários incluindo, mas não se limitando a, diuréticos; agentes antidiuréticos incluindo, mas não se limitando a, desmopressina, vasopressina e seus análogos; agentes respiratórios incluindo, mas não se limitando a, anti-histamínicos, supressores da tosse incluindo, mas não se limitando a, expectorantes e mucolíticos, parassimpatomiméticos, simpatomiméticos, xantinas e seus análogos; agentes de sistema nervoso central incluindo, mas não se limitando a, analgésicos incluindo, mas não se limitando a, fentanil, sufentanil, butorfanol, buprenorfina, levorfanol, morfina, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, metadona, lidocaína, bupivacaína,

diclofenac, naproxen, paverina e seus análogos, anestésicos, agentes antieméticos incluindo, mas não se limitando a, escopolamina, ondansetrona, domperidona, metoclopramida e seus análogos, agentes anorexiantes, antidepressivos, anti-enxaqueca incluindo, mas não se limitando a, sumatriptano, alcalóides de ergot e seus análogos, agentes antiepilépticos, dopaminérgicos, anticonérgicos, antiparkinsonianos, relaxantes musculares, antagonistas de narcóticos, sedativos incluindo, mas não se limitando a, benzodiazepinas, fenotiazinas e seus análogos, estimulantes, tratamentos para a desordem por défice de atenção, metilfenidato, fluoxamina, bisolperol, tactolimuls, tacrolímus e ciclosporina e seus análogos; agentes gastrointestinais incluindo, mas não se limitando a, prostaglandinas e seus análogos; anti-infecciosos sistémicos incluindo, mas não se limitando a, antibióticos, agentes antivirais, antifungícos, agentes utilizados no tratamento da SIDA, agentes anti-helmínticos, antimicobacterianos; agentes biológicos e imunológicos incluindo, mas não se limitando a, imunossupressores, vacinas, hormonas; agentes dermatológicos incluindo, mas não se limitando a, agentes antialérgicos, adstringentes, agentes anti-inflamatórios incluindo, mas não se limitando a, corticosteróides, inibidores de elastase, agentes antimuscarínicos, agentes de regulação lipídica, produtos sanguíneos e substitutos; agentes antineoplásicos incluindo, mas não se limitando a, fluorouracil, bleomicina e seus análogos, acetato de leuprolide, agentes de quimioterapia incluindo, mas não se limitando a, vincristina e seus análogos, terapias oncológicas; auxiliares de diagnóstico incluindo, mas não se limitando a, agentes de diagnóstico, agentes imagiológicos de diagnóstico, medicamentos radiofarmacêuticos, meio de contraste incluindo, mas não se limitando a, um agente de contraste por raios X; nutrientes e agentes nutricionais incluindo, mas não se

limitando a, agentes quelantes incluindo, mas não se limitando a, deferoxamina e seus análogos.

A descrição destas classes de fármacos e uma listagem de espécies dentro de cada classe podem ser encontrados em Martindale, The Extra Pharmacopoeia. Twenty-ninth Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1989), especialmente incorporado aqui como referência. Os fármacos são comercializados e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na técnica.

Lisboa, 17 de Setembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema para trituração de, pelo menos, um material, compreendendo o sistema:

(a) um aparelho (20) de trituração e;

(b) pelo menos, um meio (10) de trituração para utilização no aparelho, compreendendo o aparelho (20):

(i) uma câmara (40) de trituração, compreendendo a câmara (40) de trituração um reservatório oco para recepção do, pelo menos um, material e do, pelo menos um, meio (10) de trituração;

(ii) um elemento de accionamento, incluindo o elemento de accionamento, pelo menos, um íman (48) de accionamento; e

(iii) uma cabeça (42) de trituração, estando a cabeça (42) de trituração instalada no interior da câmara (40) de trituração, estando montada de um modo rotativo em relação a esta e incluindo, pelo menos, um íman (50) accionado, estando o, pelo menos um, íman (50) accionado ligado de um modo magnético ao, pelo menos um, íman (48) de accionamento, estando o elemento de accionamento configurado para ser rodado por intermédio de uma fonte de energia;

em que a rotação do elemento de accionamento efectua a concomitante rotação da cabeça (42) de trituração em

relação à câmara (40) de trituração, cooperando a cabeça (42) de trituração com o, pelo menos um, meio (10) de trituração e com o, pelo menos um, material para efectuar a trituração do, pelo menos um, material no interior da câmara (40) de trituração,

caracterizado por a câmara (40) de trituração estar montada de um modo desmontável em relação ao elemento de accionamento, em que a câmara (40) de trituração e a cabeça (42) de trituração podem ser removidas como uma unidade do elemento de accionamento.

2. Sistema de acordo com a Reivindicação 1, em que:

(a) o elemento de accionamento compreende um veio (32) motor possuindo uma primeira parte de extremidade e um eixo longitudinal;

(b) o, pelo menos um, íman (48) de accionamento está ligado ao veio (32) motor na primeira parte de extremidade;

(c) a cabeça (42) de trituração possui um furo central no qual uma parte da câmara (40) de trituração está instalada mas ligeiramente espaçada dele;

(d) o, pelo menos um, íman (50) accionado está instalado adjacente ao furo central.

(e) o veio (32) motor está configurado para ser rodado em torno do eixo longitudinal por intermédio da fonte de energia, em que a rotação do veio (32) motor em torno do

eixo longitudinal efectua a concomitante rotação da cabeça (42) de trituração em torno do eixo longitudinal.

3. Sistema de acordo com a Reivindicação 2, em que a parte da câmara (40) de trituração compreende um fuso (62) possuindo uma parede (64) central.

4. Sistema de acordo com a Reivindicação 3, em que:

(a) a primeira parte de extremidade do veio (32) motor está instalada no interior da parede (64) central; e

(b) o, pelo menos um, íman (48) de accionamento está ligado de um modo magnético ao, pelo menos um, íman (50) accionado por meio do fuso (62).

5. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a câmara (40) de trituração inclui uma cobertura (46) desmontável.

6. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o elemento de accionamento é um veio (32) que está verticalmente orientado e é rodado por um motor.

7. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a cabeça (42) de trituração inclui, pelo menos, um elemento projectando-se para fora a partir dela para cooperar com o meio (10) de trituração e com o material para efectuar a trituração do, pelo menos um, material no interior da câmara (40) de trituração.

8. Sistema de acordo com a Reivindicação 7, em que a cabeça (42) de trituração compreende uma pluralidade de espigões (44) projectando-se para fora a partir dela.

9. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, compreendendo, além disso, pelo menos, uma chumaceira (80) que apoia de um modo rotativo a cabeça (42) de trituração no interior da câmara (40) de trituração.

10. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o, pelo menos um, íman (48) de accionamento é um íman de terras raras.

11. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o, pelo menos um, íman (50) accionado é um íman de terras raras.

12. Sistema de acordo com a reivindicação anterior, em que o meio (10) de trituração compreende uma pluralidade de pequenos corpos.

13. Sistema de acordo com a Reivindicação 12, em que os pequenos corpos possuem um diâmetro médio de, aproximadamente, 500 mícrones ou menos.

14. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o, pelo menos um, meio (10) de trituração compreende material polimérico.

15. Sistema de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o material é um fármaco.

16. Sistema de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 14, em que o material é um agente imagiológico de diagnóstico.

17. Método para trituração de, pelo menos, um material compreendendo:

(a) proporcionar uma câmara (40) de trituração possuindo uma cabeça (42) de trituração instalada;

(b) proporcionar, pelo menos, um material na câmara (40) de trituração;

(c) proporcionar, pelo menos, um meio (10) de trituração na câmara (40) de trituração;

(d) proporcionar um veio (32) configurado para ser rodado em torno de um eixo longitudinal por uma fonte de energia; e

(e) ligar de um modo magnético o veio (32) à cabeça (42) de trituração para rodar a cabeça (42) de trituração em torno do eixo na câmara (40) de trituração,

em que a rotação do veio (32) em torno do eixo efectua a concomitante rotação da cabeça (42) de trituração para efectuar a trituração do, pelo menos um, material no interior da câmara (40) de trituração,

caracterizado por a câmara (40) de trituração ser montada de um modo separável no veio (32) e em que o método

compreende ainda a remoção da câmara (40) de trituração e da cabeça (42) de trituração como uma unidade do veio (32).

18. Método de acordo com a Reivindicação 17, em que o, pelo menos um, meio (10) de trituração compreende uma pluralidade de pequenos corpos.

19. Método de acordo com a Reivindicação 18, em que a pluralidade de pequenos corpos possui um diâmetro médio de aproximadamente, 500 mícrones ou menos.

20. Método de acordo com qualquer uma das Reivindicações 18 ou 19, em que a pluralidade de pequenos corpos é formada por um material polimérico.

21. Método de acordo com qualquer uma das Reivindicações 17 a 20, em que o material é um fármaco.

22. Método de acordo com qualquer uma das Reivindicações 17 a 20, em que o material é um agente imagiológico de diagnóstico.

Lisboa, 17 de Setembro de 2008

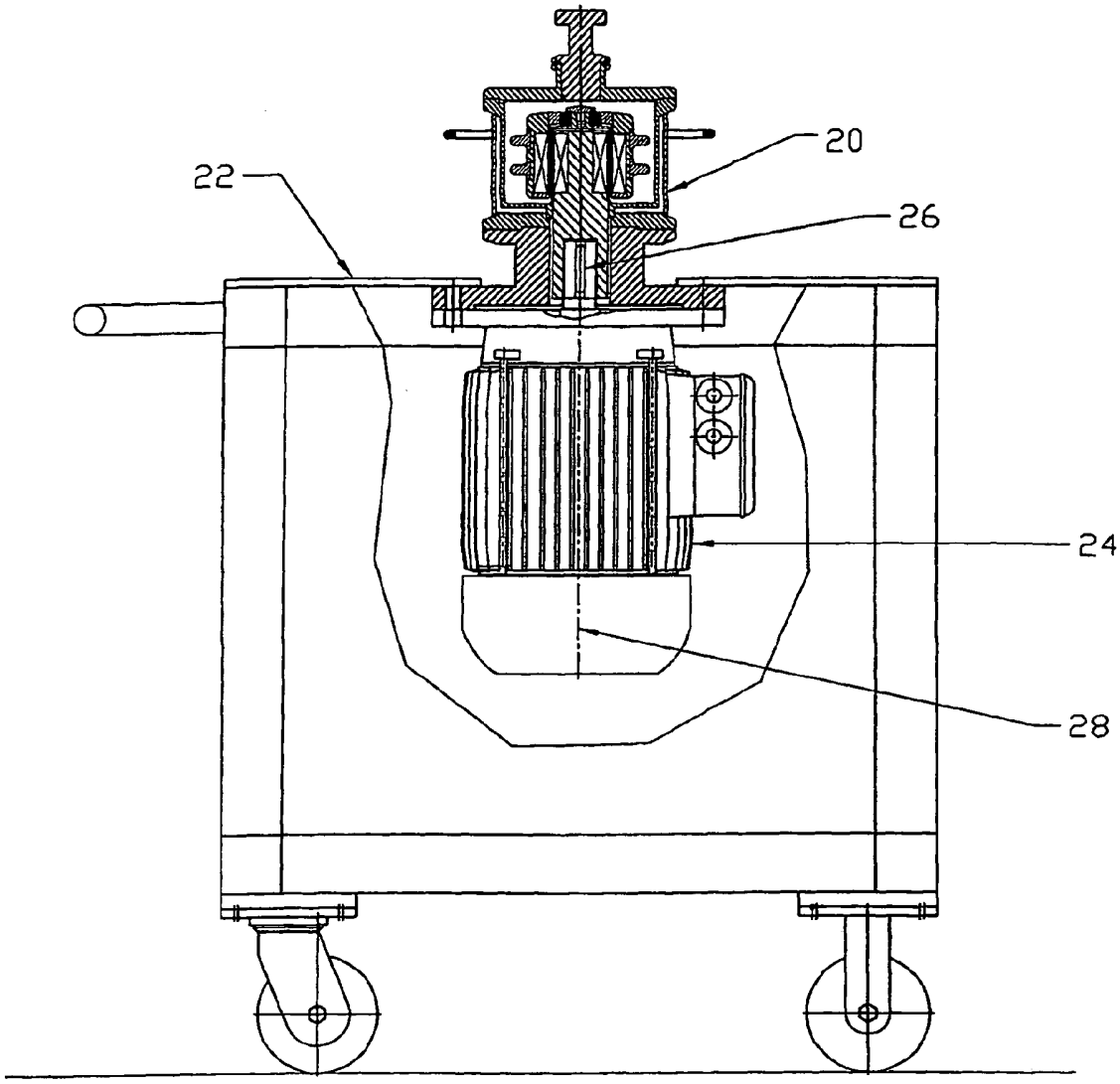


Fig. 1

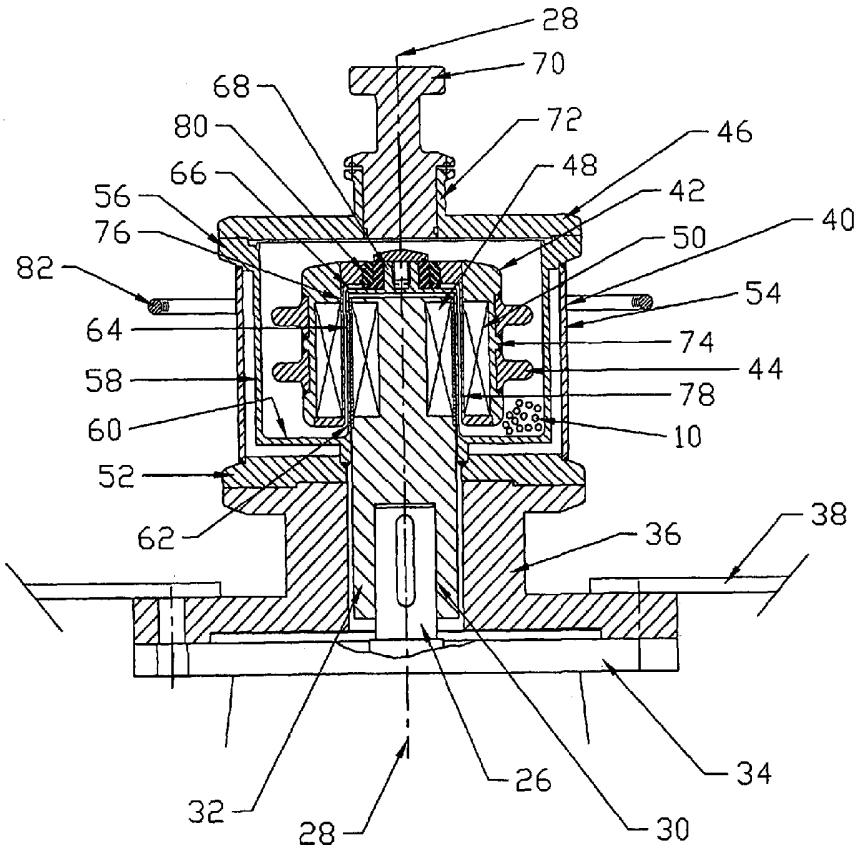

28
70
68
72
80
46
66
48
56
42
76
40
50
82
54
64
74
58
44
78
60
10
52
62
36
38
32
28
26
30
34

Fig. 2